MATHEMATISCH CENTRUM
2e BOERHAAVESTRAAT 49
AMSTERDAM

STATISTISCHE AFDELING

Leiding: Prof. Dr D. van Dantzig
Chef van de Statistische Consultatie: Prof. Dr J. Hemelrijk

S 90 (M 36 en M 36a)

Een betrouwbaarheidsgebied voor het quotiënt van de verwachtingen van twee stochastische grootheden, die een simultane normale verdeling bezitten

d o o r

Mevr. G.Klerk - Grobben

Een betrouwbaarheidsgebied voor het quotiënt van de verwachtingen van twee onafhankelijk normaal verdeelde grootheden met gegeven spreidingsverhouding

d o o r

H.J. Prins

1952/53

1. Inleiding.

~~Door~~ E.C.Fieller is in 1940 [1][1)] en uitvoeriger in 1944 [2] een methode geformuleerd om betrouwbaarheidsintervallen voor quotiënten van stochastische grootheden af te leiden, welke vooral bij de statistische behandeling van biologische ijkingen veel gebruikt wordt, maar ook bij andere problemen zijn nut kan hebben.

We zullen in het volgende deze methode met de voorwaarden voor de toepasbaarheid bespreken in een iets algemenere vorm dan de door Fieller gebruikte en enkele voorbeelden van toepassing beschrijven.

2. Notatie.[2)]

Bekende of onbekende parameters of variabelen welke niet stochastisch zijn geven we in de regel aan met Griekse letters. Voor stochastische grootheden (dit zijn grootheden welke een waarschijnlijkheidsverdeling bezitten) gebruiken wij Latijnse letters, terwijl we bovendien het stochastische karakter uitdrukken door onderstreping van de letter; denken wij ons in een formule voor een stochastische grootheid een door deze grootheid aangenomen waarde gesubstitueerd, dan laten wij de onderstreping weg.

De mathematische verwachting (het "theoretisch gemiddelde") van een stochastische grootheid wordt aangeduid met het symbool $\mathcal{E}$, dus b.v.:

$$\mathcal{E}\,\underline{x} = \xi .$$

Stochastische grootheden, verminderd met hun mathematische verwachting, geven wij aan met een slangetje boven het symbool, dus b.v.:

$$\underline{\tilde{x}} = \underline{x} - \mathcal{E}\,\underline{x} = \underline{x} - \xi .$$

Is van een grootheid een aantal waarden $x_1, \ldots, x_n$ bepaald, dan geven wij het gemiddelde van deze waarden aan door een streep boven hetzelfde symbool:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^{n} x_i}{n} .$$

---

1) Cijfers tussen vierkante haken zijn verwijzingen naar de litteratuurlijst aan het einde van dit rapport.

2) Zie het normalisatievoorstel [12].

Een waarde X_i, verminderd met het gemiddelde, geven wij aan met $\breve{X}_i$:

$$\breve{X}_i = X_i - \bar{X}.$$

Dit geldt zowel voor stochastische als voor niet-stochastische grootheden.
De variantie van een stochastische grootheid $\underline{X}$ geven wij aan met var$\{X\}$, $\sigma^2\{\underline{X}\}$, σ_{11} of σ_{22}, de covariantie van $\underline{X}$ en $\underline{Y}$ met cov$\{\underline{X},\underline{Y}\}$ of σ_{12}.

Schattingen van niet-stochastische grootheden (Griekse letters) geven wij aan met de overeenkomstige Latijnse letters.

Heeft $\underline{X}$ een normale verdeling met verwachting ξ en spreiding σ, dan duiden wij dit aan met N(ξ, σ). Hebben $\underline{X}$ en $\underline{Y}$ een twee-dimensionale normale verdeling met verwachtingen ξ resp. η, varianties σ_{11} resp. σ_{22} en covariantie σ_{12} dan geven wij dit aan met N(ξ, η; σ_{11}, σ_{12} σ_{22}).

De kans dat wij voor een stochastische grootheid $\underline{X}$ een waarde vinden, die hoogstens gelijk is aan een bepaalde waarde, b.v. a, geven wij aan met $F_{\underline{X}}(a) = P[\underline{X} \leq a]$.

3. Het betrouwbaarheidsgebied.

De te bespreken methode ter bepaling van een betrouwbaarheidsgebied is alleen toepasbaar op quotiënten van grootheden welke een simultane normale verdeling bezitten. We gaan daarom van de volgende onderstelling uit. Gegeven zijn waarnemingen van een aantal stochastische grootheden $\underline{w}_1, \ldots, \underline{w}_k$. Verder zijn vijf functies $\underline{X}$, $\underline{Y}$, $\underline{a}_{11}$, $\underline{a}_{12}$, $\underline{a}_{22}$ van $\underline{w}_1, \ldots, \underline{w}_k$ gegeven, die aan de volgende voorwaarden voldoen:

1) $\underline{X}$ en $\underline{Y}$ bezitten een N(ξ, η, σ_{11}, σ_{12}, σ_{22}) verdeling, waarin ξ, η, σ_{11}, σ_{12} en σ_{22} onbekende parameters zijn en niet $\xi = 0$ èn $\eta = 0$ is.

2) De grootheden

3.1) $$\underline{Z} \stackrel{\text{def}}{=} \eta \underline{X} - \xi \underline{Y}$$

en

3.2) $$\underline{s}_{\underline{Z}} \stackrel{\text{def}}{=} +\sqrt{\eta^2 \underline{a}_{11} - 2\eta\xi \underline{a}_{12} + \xi^2 \underline{a}_{22}}$$

zijn onderling onafhankelijk verdeeld.

3) Er bestaat een getal f, zodanig dat

$$\frac{f\, \underline{s}_{\underline{Z}}^2}{\sigma_{\underline{Z}}^2},$$

met

$$\sigma_{\underline{Z}}^2 = \eta^2 \sigma_{11} - 2\eta\xi\sigma_{12} + \xi^2 \sigma_{22},$$

een χ^2-verdeling met f vrijheidsgraden bezit.

Onder deze voorwaarden kan de methode van Fieller toegepast worden om een <u>betrouwbaarheidsgebied voor</u> $\alpha = \frac{\xi}{\eta}$ te vinden met voorgeschreven onbetrouwbaarheid ε.

We merken op dat uit de derde voorwaarde volgt, dat, wat ook de waarden van ξ en η zijn, $\underline{S}_Z^2$, spr O[3] positief is. Hieruit volgt echter, spr O voor de discriminant van $\underline{S}_Z^2$:

3.3) $$(\underline{a}_{12})^2 - \underline{a}_{11} \cdot \underline{a}_{22} < 0$$

en, eveneens spr O,

3.4) $$\underline{a}_{11} > 0 \quad \text{en} \quad \underline{a}_{22} > 0 .$$

Is het bij een bepaald probleem niet mogelijk functies van $\underline{w}_1, \ldots \underline{w}_k$ te vinden die aan deze voorwaarden voldoen, dan kan de methode niet worden toegepast. Gebeurtenissen met waarschijnlijkheid O worden voor de eenvoud van het betoog verder buiten beschouwing gelaten.

Uit de voorwaarden volgt dat $\frac{\underline{Z}}{\underline{S}_Z}$ verdeeld is volgens een Studentverdeling met f vrijheidsgraden en dat dus bij een stelsel waarnemingen $w_1, \ldots, w_k$ van $\underline{w}_1, \ldots, \underline{w}_k$ behoudens een waarschijnlijkheid ε zal gelden:

3.5) $$\left| \frac{Z}{S_Z} \right| = \frac{|\eta X - \xi Y|}{\sqrt{\eta^2 a_{11} - 2\eta\xi a_{12} + \xi^2 a_{22}}} \leq t_\varepsilon ,$$

waarin t_ε de waarde is waarvoor bij Student's t-verdeling geldt:

$$P[\,|\underline{t}| \leq t_\varepsilon] = 1 - \varepsilon \qquad \text{, (f vrijheidsgraden)}$$

Daar $t_\varepsilon > 0$ voor $\varepsilon < 1$ kunnen wij (3.5) schrijven als:

3.6) $$(\eta X - \xi Y)^2 \leq t_\varepsilon^2 (\eta^2 a_{11} - 2\eta\xi a_{12} + \xi^2 a_{22}) ,$$

of

3.7) $$\eta^2(X^2 - t_\varepsilon^2 a_{11}) - 2\eta\xi(XY - t_\varepsilon^2 a_{12}) + \xi^2(Y^2 - t_\varepsilon^2 a_{22}) \leq 0$$

Een betrouwbaarheidsgebied spr ε voor $\alpha = \frac{\xi}{\eta}$, bestaat nu uit al die waarden (de waarde ∞ inbegrepen) voor de verhouding van ξ en η welke, in (3.7) gesubstitueerd, aan deze ongelijkheid voldoen. De verhouding $\frac{\xi}{\eta} = \frac{X}{Y}$ voldoet aan (3.7), zodat er steeds een niet leeg betrouwbaarheidsgebied voor α bestaat.

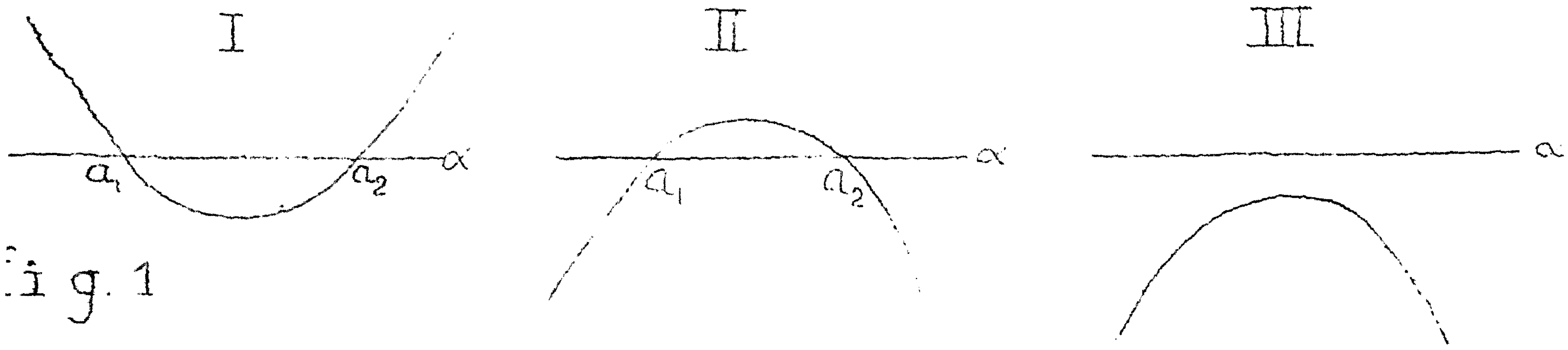
Om het betrouwbaarheidsgebied voor α te bepalen, beschouwen wij de ongelijkheid (3.7) na deling door η^2:

----

3) spr p = salva propabilitate p = behoudens waarschijnlijkheid p.

$$.8) \quad (X^2 - t_\varepsilon^2 a_{11}) - 2\alpha(XY - t_\varepsilon^2 a_{12}) + \alpha^2(Y^2 - t_\varepsilon^2 a_{22}) \leqq 0 .$$

tellen wij het linkerlid grafisch als functie van α voor dan ijn de volgende gevallen te onderscheiden



ig. 1

Daar de waarde X/Y altijd aan (3.8) voldoet, zijn slechts deze drie gevallen mogelijk, waarbij de punten a_1 en a_2 eventueel zouden kunnen samenvallen (dit laatste echter slechts met spr 0). Derhalve geldt:

<u>geval I</u> treedt op indien

$$Y^2 - t_\varepsilon^2 a_{22} > 0 .$$

Het betrouwbaarheidsgebied bestaat uit die waarden welke voor α gesubstitueerd de functie-waarde negatief maken, dus waarvoor in de figuur de kromme beneden de as ligt. In geval I is het gebied dus:

$$a_1 < \alpha < a_2 .$$

<u>geval II</u> treedt op indien de discriminant van het linkerlid van (3.8)

$$D = (XY - t_\varepsilon^2 a_{12}) - (X^2 - t_\varepsilon^2 a_{11}).(Y^2 - t_\varepsilon^2 a_{22}) > 0$$

is, en
$$Y^2 - t_\varepsilon^2 a_{22} < 0 .$$

Het betrouwbaarheidsgebied bestaat nu uit de beide halve lijnen

$$\alpha < a_1 \quad \text{en} \quad \alpha > a_2 .$$

<u>geval III</u> treedt op indien

$$D < 0 .$$

Daar de waarde $\frac{X}{Y}$ voor α aan (3.8) voldoet en de kromme in dit punt dus in alle gevallen beneden de as ligt, zal nu de gehele kromme beneden de as liggen. Het betrouwbaarheidsgebied voor α zal dus door de gehele as gevormd worden.

Daar volgens (3.3) $(a_{12})^2 - a_{11}\, a_{22} < 0$ is (spr 0), is D, bij gegeven waarden van t_ε, a_{11}, a_{12} en a_{22}, negatief, indien X en Y voldoende klein zijn; dit betekent dus, dat er, indien het punt (X,Y) zeer dicht bij de oorsprong ligt, geen enkele richting voor de verbindingslijn van O met (ξ, η) uitgesloten kan worden.

Opmerking.

De mogelijkheid $D = 0$ en enkele andere grensgevallen, die een waarschijnlijkheid 0 bezitten, laten wij buiten beschouwing, evenals het geval $\xi = 0$ èn $\eta = 0$, in dit laatste geval wordt het quotiënt $\alpha = \frac{\xi}{\eta}$ onbepaald, zodat een bepaling van een betrouwbaarheidsinterval geen betekenis meer heeft.

4. Toepassingen.

We zullen enkele problemen bespreken, waarbij bovenstaande methode kan worden toegepast.

4.1 Gegeven steekproef uit de simultane verdeling van teller en noemer.

De stochastische grootheden $\underline{w}_1, \ldots, \underline{w}_{2n}$ zijn nu onafhankelijke paren waarnemingen voor teller en noemer $(\underline{x}_1, \underline{y}_1), \ldots, (\underline{x}_n, \underline{y}_n)$, welke verdeeld zijn volgens dezelfde binormale verdeling $N(\xi, \eta, \sigma_{11}, \sigma_{12}, \sigma_{22})$.

Nemen wij nu voor de vijf functies uit paragraaf 3 de volgende:

$$\underline{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} \underline{x}_i \,,$$

$$\underline{Y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} \underline{y}_i \,,$$

$$\underline{a}_{11} = \underline{S}^2_X = \frac{1}{n}\, \underline{S}^2_x = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{i=1}^{n} \breve{\underline{x}}_i^2 \,,$$

$$\underline{a}_{12} = \underline{S}^2_{X,Y} = \frac{1}{n}\, \underline{S}^2_{x,y} = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{i=1}^{n} \breve{\underline{x}}_i \breve{\underline{y}}_i \,,$$

$$\underline{a}_{22} = \underline{S}^2_Y = \frac{1}{n}\, \underline{S}^2_y = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{i=1}^{n} \breve{\underline{y}}_i^2 \,,$$

dan is aan de in paragraaf 3 genoemde eisen voldaan. Om dit in te zien noemen wij

$$\eta\, \underline{x}_i - \xi\, \underline{y}_i = \underline{z}_i \,,$$

dan zijn de grootheden $\underline{z}_i$ onderling volledig onafhankelijk verdeeld en wel alle $N(0, \sigma\{\underline{z}\})$ met

$$\sigma^2\{\underline{z}\} = \eta^2 \sigma^2_{11} - 2\eta\xi\,\sigma_{12} + \xi^2 \sigma^2_{22} \,.$$

Verder is

$$\underline{Z} = \eta \underline{X} - \xi \underline{Y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} \underline{z}_i \,,$$

dus is $\underline{Z}$ $N(0, \sigma\{\underline{Z}\})$ verdeeld, met

$$\sigma^2\{\underline{Z}\} = \frac{1}{n}\, \sigma^2\{\underline{z}\} \,,$$

We vinden nu, als een schatting voor $\sigma^2\{\underline{Z}\}$,

$$\underline{S}_{\underline{Z}}^2 = \eta^2 \underline{a}_{11} - 2\eta\xi\,\underline{a}_{12} + \xi^2 \underline{a}_{22} =$$

$$= \frac{1}{n(n-1)} \sum_{i=1}^{n} \left(\eta^2 \breve{\underline{x}}_i^2 - 2\eta\xi\,\breve{\underline{x}}_i \breve{\underline{y}}_i + \xi^2 \breve{\underline{y}}_i^2\right) =$$

$$= \frac{1}{n(n-1)} \sum_{i=1}^{n} \left(\eta\,\breve{\underline{x}}_i - \xi\,\breve{\underline{y}}_i\right)^2 = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{i=1}^{n} \breve{\underline{z}}_i^2 ,$$

waaruit volgt dat:

$$\frac{(n-1)\,\underline{S}_{\underline{z}}^2}{\sigma_z^2}$$

een χ^2-verdeling met (n-1) vrijheidsgraden bezit, terwijl bovendien $\underline{S}_{\underline{Z}}$ onafhankelijk van $\underline{Z}$ verdeeld is. Immers het gemiddelde en de spreiding van een steekproef uit een normale verdeling zijn onafhankelijk verdeeld (vgl. b.v. H.CRAMÉR [4], p. 403).

Het <u>betrouwbaarheidsgebied</u> voor α met onbetrouwbaarheid ε bestaat nu uit die waarden van α die voldoen aan:

$$4.1.1)\quad (\underline{X}^2 - t_\varepsilon^2\,\underline{S}_x^2) - 2\alpha(\underline{X}\,\underline{Y} - t_\varepsilon^2\,\underline{S}_{x,y}) + \alpha^2(\underline{Y}^2 - t_\varepsilon^2\,\underline{S}_y^2) \leq 0,$$

waarin t_ε de waarde uit de Studentverdeling met (n-1) vrijheidsgraden is behorende bij een tweezijdige onbetrouwbaarheidsdrempel ε.
Uit (4.1.1) volgt, dat het betrouwbaarheidsgebied een eindig interval is (d.w.z. de waarde ∞ niet bevat) wanneer

$$\underline{Y}^2 - t_\varepsilon^2\,\underline{S}_y^2 > 0 ,$$

of

$$\left|\frac{\underline{Y}}{\underline{S}_y}\right| > t_\varepsilon ,$$

d.w.z. wanneer η volgens de verrichte steekproef en op grond van de Studenttoets met (n-1) vrijheidsgraden, met een onbetrouwbaarheid ε significant van nul afwijkt.

4.2 <u>Het betrouwbaarheidsgebied voor de sterkte van een praeparaat bij biologische ijkingen.</u>

De beschreven methode ter bepaling van een betrouwbaarheidsgebied voor het quotiënt van stochastische grootheden vindt vooral veel toepassing bij biologische ijkingen.

Bij vele ijkingen wordt uit de reacties van de proefdieren op verschillende toegediende doses van een praeparaat (b.v. van een hormoon of van een vergif), waarvan men de sterkte wil weten, een werkingslijn bepaald door de reactie (zoals b.v. een gewichtstoename), of een uit de reacties afgeleide grootheid (b.v. "probits" bij qualitatieve ijkingen, zie D.J.FINNEY [11] of C.W.EMMENS [8] p. 136 e.v.) x, uit te zetten tegen de logarithme van de dosis, δ. In de meeste gevallen wordt zo bereikt, dat de werkingslijn in een voor de ijking voldoende groot interval als recht te beschouwen is (zie figuur 2).

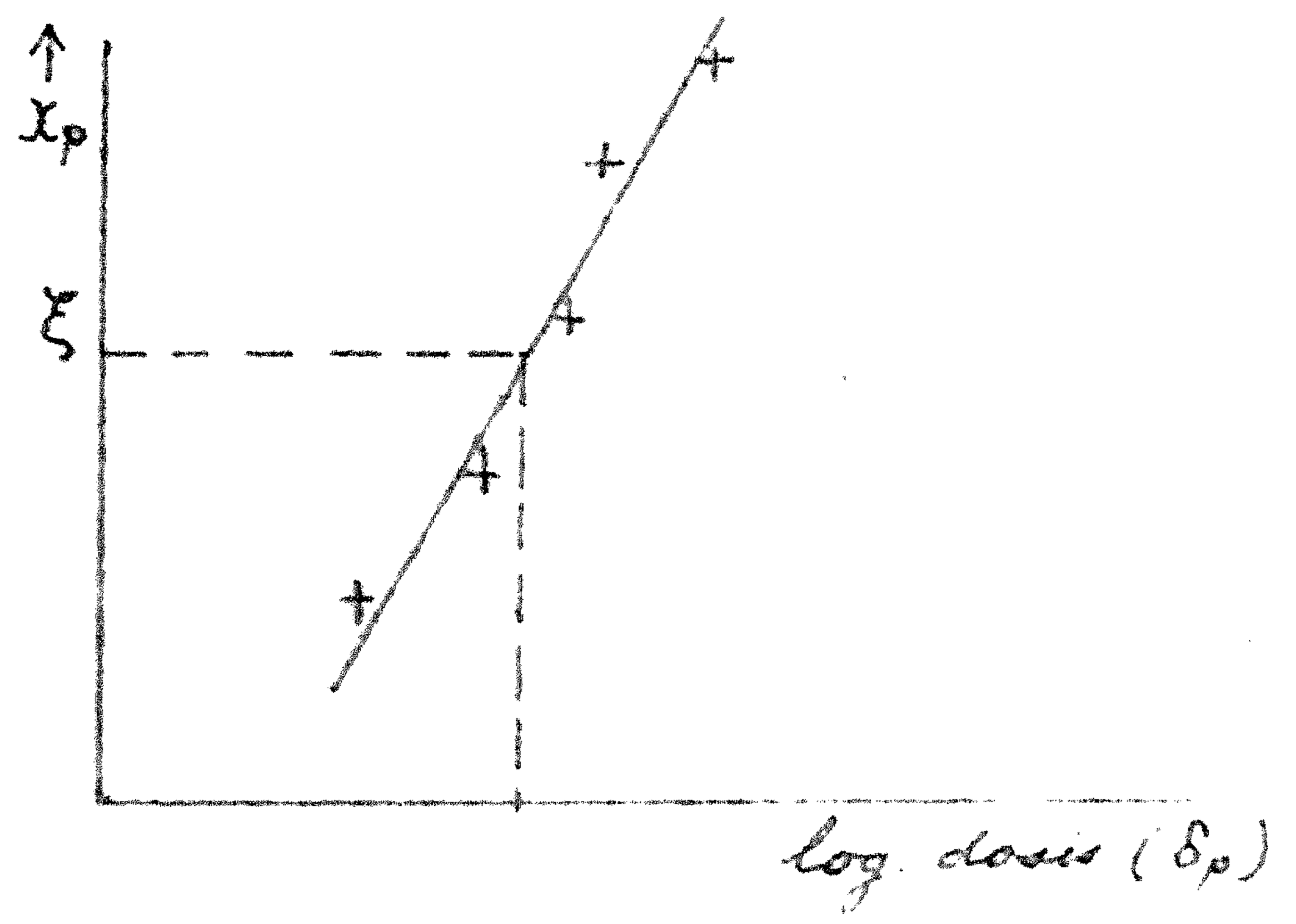


fig. 2 Schema van een biologische ijking, geval 1.

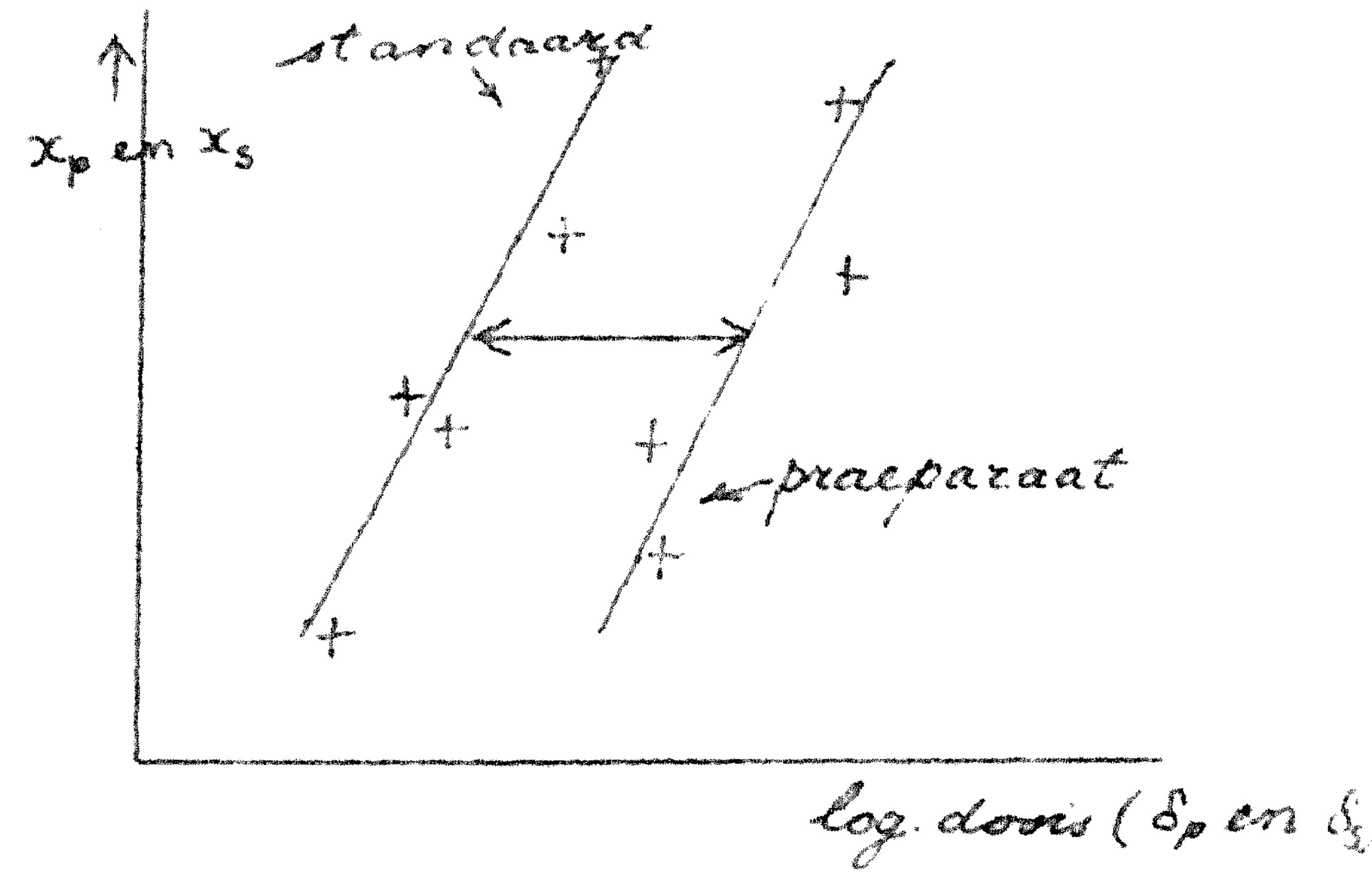


fig. 3 Schema van een biologische ijking, geval 2.

Naast de lineariteit van de werkingslijn wordt ook nog ondersteld dat de afwijkingen van deze lijn, welke de reacties vertonen, alle onderling onafhankelijk normaal verdeeld zijn met onbekende, maar voor alle abscissen gelijke, spreiding.

Wordt bij een ijking het te onderzoeken praeparaat vergeleken met een standaard-praeparaat, waarvan de sterkte bekend is[4], dan wordt bovendien ondersteld dat de werkingslijnen van standaard en te ijken praeparaat evenwijdig lopen; in het algemeen dat de ene uit de andere verkregen kan worden door een translatie in de richting der δ -as.

Afhankelijk van de soort ijking kan nu gevraagd worden bij welke dosis van het praeparaat een bepaalde voorgeschreven verwachting ξ van $\underline{x}$ hoort resp. bij welke doses-verhouding, standaard en praeparaat dezelfde reactie geven (dit is de sterkte-verhouding van praeparaat en standaard).

Wanneer wij de grootheden welke betrekking hebben op de standaard van een extra index S voorzien en de grootheden bij het onbekende praeparaat van een index P, dan zijn de onderstellingen en vragen voor de bovenbeschreven gevallen als volgt te formuleren:

geval 1, onderstellingen:

$$\underline{x}_{pi} = \xi_{pi} + \underline{u}_{pi} \;, \quad i = 1, \ldots\ldots, n \;,$$

waarin de grootheden $\underline{u}_{p1}, \ldots, \underline{u}_{pn}$ onderling onafhankelijk $N(0, \sigma)$

----

4) Bij deze ijkingen is het praeparaat een onbekende verdunning van de standaard, maar overigens in samenstelling hieraan gelijk.

verdeeld zijn, en

$$\xi_{Pi} = \beta(\delta_{Pi} - \bar{\delta}_P) + \gamma_P \ ,$$

waarin β en γ_P onbekende parameters zijn en $\bar{\delta}_P = \frac{1}{n}\sum_i \delta_{Pi}$ is. Gevraagd wordt, bij gegeven reactie ξ een betrouwbaarheidsgebied voor de bijbehorende dosis te contrueren.

Geval 2, onderstellingen:

$$\underline{x}_{Si} = \xi_{Si} + \underline{u}_{Si} \qquad i = 1, \ldots\ldots, n \ ,$$

$$\underline{x}_{Pj} = \xi_{Pj} + \underline{u}_{Pj} \qquad j = 1, \ldots\ldots, m \ ,$$

waarin $\underline{u}_{S1}, \ldots, \underline{u}_{Sn}, \underline{u}_{P1}, \ldots, \underline{u}_{Pm}$ onderling onafhankelik $N(0, \sigma)$ verdeeld zijn en

$$\xi_{Si} = \beta(\delta_{Si} - \bar{\delta}_S) + \gamma_S$$

$$\xi_{Pj} = \beta(\delta_{Pj} - \bar{\delta}_P) + \gamma_P \ ,$$

waarin β, γ_S en γ_P onbekende parameters zijn. Gevraagd wordt een betrouwbaarheidsgebied voor de sterkte-verhouding tussen praeparaat en standaard, d.i. de dosesverhouding tussen standaard en praeparaat bij gelijke reactie ξ te contrueren.

In het eerste geval wordt de gezochte logarithme (δ) van de dosis bij gegeven ξ gegeven door:

$$\xi = \beta(\delta - \bar{\delta}_P) + \gamma_P \quad \text{of} \quad \delta = \bar{\delta}_P + \frac{\xi - \gamma_P}{\beta} \ ,$$

waarin dus ξ en $\bar{\delta}_P$ bekende waarden hebben. In het tweede geval is de logarithme ($\mu = \delta_S - \delta_P$) van de gezochte sterkte-verhouding gelijk aan de horizontale afstand tussen de werkingslijnen van standaard en praeparaat (zie figuur 3) en dus geldt:

$$\mu = \frac{\xi - \gamma_S}{\beta} + \bar{\delta}_S - \frac{\xi - \gamma_P}{\beta} - \bar{\delta}_P =$$

$$= \bar{\delta}_S - \bar{\delta}_P + \frac{\gamma_P - \gamma_S}{\beta} \ ,$$

waarin $\bar{\delta}_S$ en $\bar{\delta}_P$ bekende waarden hebben. De behandeling van beide gevallen verloopt analoog; we zullen ons tot het tweede beperken.

Daar $\bar{\delta}_S - \bar{\delta}_P$ een gegeven waarde heeft (de doses zijn exact bekend) wordt het betrouwbaarheidsgebied van μ bepaald doordat in het quotiënt

$$\alpha = \frac{\gamma_P - \gamma_S}{\beta}$$

met de methode van de kleinste kwadraten, welke hier overeenkomt met de methode der aannemelijkste schattingen (Eng.: maximum likelihood estimates) voor β, γ_P en γ_S de volgende schattingen worden gevonden:

$$\underline{b} = \frac{\sum_{i=1}^{n} (\delta_{s_i} - \bar{\delta}_s)\underline{x}_{s_i} + \sum_{j=1}^{m} (\delta_{p_j} - \bar{\delta}_p)\underline{x}_{p_j}}{\sum_{i=1}^{n} (\delta_{s_i} - \bar{\delta}_s)^2 + \sum_{j=1}^{m} (\delta_{p_j} - \bar{\delta}_p)^2} ,$$

$$\underline{c}_p = \bar{\underline{x}}_p \quad en$$

$$\underline{c}_s = \bar{\underline{x}}_s ,$$

waarin:

$$\bar{\delta}_S = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} \delta_{S_i} \ ; \ \bar{\delta}_P = \frac{1}{m}\sum_{j=1}^{m} \delta_{P_j} \ ; \ \bar{\underline{x}}_S = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} x_{S_i} \ en \ \bar{\underline{x}}_P = \frac{1}{m}\sum_{j=1}^{m} x_{P_j} .$$

In de notatie van paragraaf 3 is dus:

$$\underline{w}_1 = \underline{x}_{s_1}$$
$$\underline{w}_n = \underline{x}_{s_n}$$
$$\underline{w}_{n+1} = \underline{x}_{p_1}$$
$$\underline{w}_{n+m} = \underline{x}_{p_m}$$

$$\underline{X} = \bar{\underline{x}}_p - \bar{\underline{x}}_s \quad en$$

$$\underline{Y} = \underline{b} .$$

Substitueren wij nu in de uitdrukking voor $\underline{S}^2_{\underline{Z}}$ (3.2) de volgende grootheden:

$$\underline{a}_{11} = \underline{s}^2 \left(\frac{1}{n} + \frac{1}{m}\right) ,$$

$$\underline{a}_{12} = 0 ,$$

$$\underline{a}_{22} = \underline{s}^2 \frac{1}{\sum_i (\delta_{S_i} - \bar{\delta}_S)^2 + \sum_j (\delta_{P_j} - \bar{\delta}_P)^2} ,$$

waarin

$$\underline{s}^2 = \frac{1}{n+m-3} \left[\sum_i \{ \underline{x}_{s_i} - \underline{b}(\delta_{s_i} - \bar{\delta}_s) - \bar{\underline{x}}_s \}^2 + \sum_j \{ \underline{x}_{p_j} - \underline{b}(\delta_{p_j} - \bar{\delta}_p) - \bar{\underline{x}}_p \}^2 \right]$$

op de factor $\frac{n+m-3}{n+m}$ na de kleinste kwadraten schatting voor σ^2 is, dan is

$$\underline{S}^2_{\underline{Z}} = \eta^2 \underline{s}^2 \left(\frac{1}{n} + \frac{1}{m}\right) + \xi^2 \underline{s}^2 \frac{1}{\sum_i (\delta_{S_i} - \bar{\delta}_S)^2 + \sum_j (\delta_{P_j} - \bar{\delta}_P)^2}$$

onafhankelijk van $\bar{\underline{x}}_P - \bar{\underline{x}}_S$ en $\underline{b}$ verdeeld, terwijl

$$\frac{(n+m-3)\,\underline{S}^2_{\underline{Z}}}{\sigma^2_{\underline{Z}}} = \frac{(n+m-3)\,\underline{s}^2}{\sigma^2} ,$$

waarin

$$\sigma_{\underline{z}}^2 = \sigma^2\left[\eta^2\left(\frac{1}{n}+\frac{1}{m}\right)+\xi^2\frac{1}{\sum_i(\delta_{S_i}-\bar{\delta}_S)^2+\sum_j(\delta_{P_j}-\bar{\delta}_P)^2}\right]$$

is, een χ^2-verdeling met (n+m-3) vrijheidsgraden bezit (vgl. b.v. A.M.MOOD [10] p. 293-295, waar een iets eenvoudiger geval volledig staat uitgewerkt).

Het betrouwbaarheidsgebied voor α volgt dus nu uit:

$$(\bar{x}_P-\bar{x}_S)^2-t_\varepsilon^2\,s^2\left(\frac{1}{n}+\frac{1}{m}\right)-2\alpha(\bar{x}_P-\bar{x}_S)\,b+\alpha^2(b^2-t_\varepsilon^2 s_b^2)\leqq 0\,,$$

waarin t_ε de waarde is, waarvoor bij Student's t-verdeling geldt:

$$P\left[|\underline{t}|\leqq t_\varepsilon\right]=1-\varepsilon \qquad ((n+m-3)\text{ vrijheidsgraden})$$

en

$$\frac{s^2}{\sum_i(\delta_{S_i}-\bar{\delta}_S)^2+\sum_j(\delta_{P_j}-\bar{\delta}_P)^2}=\underline{s}_b^2$$

genoemd is, daar dit de gebruikelijke schatting voor het spreidingskwadraat van $\underline{b}$ is. Het betrouwbaarheidsgebied voor de logarithme van de sterkte-verhouding wordt een begrensd interval - het enige geval met practische betekenis - indien

$$b^2-t_\varepsilon^2\,s_b^2>0$$

is, dus wanneer volgens deze schatting van de helling en op grond van de toets van Student met (n+m-3) vrijheidsgraden en onbetrouwbaarheidsdrempel ε, de gemeenschappelijke helling van de werkingslijnen significant van nul verschilt.

Opmerking. Zijn bij elke waarde van δ_{Pj} en δ_{Si} groepen van m_j resp. n_i waarnemingen van $\underline{x}_{Pj}$ en $\underline{x}_{Si}$ verricht dan kan de bovenbeschreven methode onveranderd toegepast worden. Een kleine wijziging ontstaat, wanneer de schatting van σ^2 niet uit de afwijkingen van de aangepaste werkingslijnen maar uit de varianties, gevonden binnen de groepjes van bij één abscis behorende waarden van $\underline{x}$, bepaald wordt, d.w.z. wanneer de schatting

$$\underline{s}'^2=\frac{\sum_{i=1}^{n}\sum_{k=1}^{n_i}(x_{S_{i,k}}-\bar{x}_{S_i})^2+\sum_{j=1}^{m}\sum_{l=1}^{m_j}(x_{P_{j,l}}-\bar{x}_{P_j})^2}{\sum_i(n_i-1)+\sum_j(m_j-1)}$$

gebruikt wordt (met $\bar{x}_{S_i}=\frac{1}{n_i}\sum_k x_{S_{i,k}}$, etc.)

Het aantal vrijheidsgraden van de χ^2-verdeling en de Student-verdeling is dan $\sum_i(n_i-1)+\sum_j(m_j-1)$.

4.3 Het betrouwbaarheidsinterval voor de helling van een lijn volgens Wald.

Door A.WALD [5] is een betrouwbaarheidsinterval voor de helling van een lijn afgeleid, wanneer beide variabelen aan meetfouten onderhevig zijn. Dit betrouwbaarheidsinterval blijkt opgevat te kunnen worden als een toepassing van de methode van Fieller. Door M.S.BARTLETT [6] is een iets gewijzigde methode voorgesteld welke we bij de volgende behandeling zullen gebruiken.

We gaan uit van de volgende onderstellingen:

4.3.1) $\underline{u}$ en $\underline{v}$ bezitten een simultane normale verdeling $N(0,0,\sigma_{11},\sigma_{12},\sigma_{22})$.

4.3.2) $\xi = \alpha\eta + \beta$.

4.3.3) Voor ξ en η zijn waarnemingen verricht $(\underline{x}_1,\underline{y}_1)$, $(\underline{x}_2,\underline{y}_2),\ldots,(\underline{x}_{3m},\underline{y}_{3m})$, zodanig dat

$$\begin{aligned}\underline{x}_i &= \xi_i + \underline{u}_i \\ \underline{y}_i &= \eta_i + \underline{v}_i\end{aligned} \qquad (i = 1,\ldots,3m)$$

waarin voor iedere i de grootheden $\underline{u}_i$ en $\underline{v}_i$ verdeeld zijn als $\underline{u}$ resp. $\underline{v}$, terwijl de paren $(\underline{u}_i, \underline{v}_i)$ en $(\underline{u}_j,\underline{v}_j)$ voor $i \neq j$ ($i,j = 1,\ldots,n$) onafhankelijk zijn. $(\underline{x}_1,\underline{y}_1,\ldots, \underline{x}_{3m},\underline{y}_{3m}$ zijn dus de grootheden $\underline{w}_1,\ldots,\underline{w}_n$ uit paragraaf 3).

4.3.4) De paren $(\underline{x}_i,\underline{y}_i)$ kunnen op zodanige wijze opnieuw genummerd en in drie gelijke groepen $(\underline{x}_1,\underline{y}_1),\ldots,$ $(\underline{x}_m,\underline{y}_m)$; $(\underline{x}_{m+1},\underline{y}_{m+1}),\ldots,(\underline{x}_{2m},\underline{y}_{2m})$; $(\underline{x}_{2m+1},\underline{y}_{2m+1}),\ldots,$ $(\underline{x}_{3m},\underline{y}_{3m})$ verdeeld worden[5], dat $\xi_1,\ldots,\xi_m$ alle kleiner zijn dan $\xi_{m+1},\ldots,\xi_{2m}$ en deze op hun beurt alle kleiner dan $\xi_{2m+1},\ldots,\xi_{3m}$, of analoog voor de η 's.

Opmerkingen.

1) Bij de afleiding van het betrouwbaarheidsgebied onderstellen wij dat de in (4.3.4) aangegeven verdeling der waarnemingen mogelijk is voor de waarnemingen voor $\eta_1,\ldots,\eta_{3m}$.

2) Ter voorkoming van verwarring zij er op gewezen dat ξ en η in (4.3.2) nu niet meer de betekenis $\mathcal{E}\underline{X}$ resp. $\mathcal{E}\underline{Y}$ hebben als in paragraaf 3. Uit het verdere betoog zal duidelijk worden dat

---

5) Het is voor het volgende essentieel dat de groepen gelijke aantallen waarnemingsparen bevatten. Is het oorspronkelijke aantal waarnemingen geen drievoud, dan kan dit verkregen worden door met behulp van loting één of twee paren te laten vervallen.

$\mathcal{E}\underline{X} = \bar{\xi}_1 - \bar{\xi}_3$ en $\mathcal{E}\underline{Y} = \bar{\eta}_1 - \bar{\eta}_3$ is.

Gevraagd wordt een betrouwbaarheidsgebied af te leiden voor de grootheid uit (4.3.2.).

We noemen:

$$\bar{\underline{x}}_1 = \frac{\sum_1^m \underline{x}_i}{m} \quad ; \quad \bar{\underline{x}}_2 = \frac{\sum_{m+1}^{2m} \underline{x}_i}{m} \quad ; \quad \bar{\underline{x}}_3 = \frac{\sum_{2m+1}^{3m} \underline{x}_i}{m} .$$

Volgens (4.3.4) zijn nu $\bar{\underline{x}}_1$, $\bar{\underline{x}}_2$ en $\bar{\underline{x}}_3$ onderling onafhankelijk verdeeld. Analoog definiëren wij $\bar{\underline{y}}_1$, $\bar{\underline{y}}_2$, $\bar{\underline{y}}_3$; $\bar{\underline{u}}_1$, $\bar{\underline{u}}_2$, $\bar{\underline{u}}_3$; $\bar{\underline{v}}_1$, $\bar{\underline{v}}_2$, $\bar{\underline{v}}_3$; $\bar{\xi}_1$, $\bar{\xi}_2$, $\bar{\xi}_3$; $\bar{\eta}_1$, $\bar{\eta}_2$, $\bar{\eta}_3$.

Een schatting voor α, zoals door Bartlett is gegeven, is nu:

$$\underline{a} = \frac{\bar{\underline{x}}_1 - \bar{\underline{x}}_3}{\bar{\underline{y}}_1 - \bar{\underline{y}}_3} = \frac{\underline{X}}{\underline{Y}} ,$$

waarbij we de functies $\underline{X}$ en $\underline{Y}$ uit paragraaf 3 definiëren als $\underline{X} = \bar{\underline{x}}_1 - \bar{\underline{x}}_3$ en $\underline{Y} = \bar{\underline{y}}_1 - \bar{\underline{y}}_3$. Nemen wij verder voor a_{11}, a_{12} en a_{22} de volgende functies:

$$\underline{a}_{11} = \frac{2}{3m(m-1)} \left[\sum_{i=1}^{m} (\underline{x}_i - \bar{\underline{x}}_1)^2 + \sum_{i=m+1}^{2m} (\underline{x}_i - \bar{\underline{x}}_2)^2 + \sum_{i=2m+1}^{3m} (\underline{x}_i - \bar{\underline{x}}_3)^2 \right]$$

$$\underline{a}_{12} = \frac{2}{3m(m-1)} \left[\sum_{1}^{m} (\underline{x}_i - \bar{\underline{x}}_1)(\underline{y}_i - \bar{\underline{y}}_1) + \sum_{m+1}^{2m} (\underline{x}_i - \bar{\underline{x}}_2)(\underline{y}_i - \bar{\underline{y}}_2) + \sum_{2m+1}^{3m} (\underline{x}_i - \bar{\underline{x}}_3)(\underline{y}_i - \bar{\underline{y}}_3) \right]$$

$$\underline{a}_{22} = \frac{2}{3m(m-1)} \left[\sum_{1}^{m} (\underline{y}_i - \bar{\underline{y}}_1)^2 + \sum_{m+1}^{2m} (\underline{y}_i - \bar{\underline{y}}_2)^2 + \sum_{2m+1}^{3m} (\underline{y}_i - \bar{\underline{y}}_3)^2 \right] ;$$

dan is aan de in paragraaf 3 gestelde eisen voldaan. Immers:

$$\underline{Z} = (\bar{\eta}_1 - \bar{\eta}_3)\underline{X} - (\bar{\xi}_1 - \bar{\xi}_3)\underline{Y} = (\bar{\eta}_1 - \bar{\eta}_3)(\bar{\underline{x}}_1 - \bar{\underline{x}}_3) - (\bar{\xi}_1 - \bar{\xi}_3)(\bar{\underline{y}}_1 - \bar{\underline{y}}_3)$$

wat, met behulp van

$$\bar{\underline{x}}_1 = \bar{\xi}_1 + \bar{\underline{u}}_1 \quad ; \quad \bar{\underline{y}}_1 = \bar{\eta}_1 + \bar{\underline{v}}_1 \quad ;$$
$$\bar{\underline{x}}_3 = \bar{\xi}_3 + \bar{\underline{u}}_3 \quad ; \quad \bar{\underline{y}}_3 = \bar{\eta}_3 + \bar{\underline{v}}_3$$

overgaat in

$$\underline{Z} = \left\{ (\bar{\eta}_1 - \bar{\eta}_3)\bar{\underline{u}}_1 - (\bar{\xi}_1 - \bar{\xi}_3)\bar{\underline{v}}_1 \right\} - \left\{ (\bar{\eta}_1 - \bar{\eta}_3)\bar{\underline{u}}_3 - (\bar{\xi}_1 - \bar{\xi}_3)\bar{\underline{v}}_3 \right\} ,$$

terwijl

$$\underline{s}_{\underline{z}}^2 = (\bar{\eta}_1 - \bar{\eta}_3)^2 \underline{a}_{11} - 2(\bar{\eta}_1 - \bar{\eta}_3)(\bar{\xi}_1 - \bar{\xi}_3)\underline{a}_{12} + (\bar{\xi}_1 - \bar{\xi}_3)^2 \underline{a}_{22}$$

door substitutie van de bovengenoemde uitdrukkingen voor a_{11}, a_{12} en a_{22} overgaat in:

$$\underline{s}_{\underline{z}}^2 = \frac{2}{3m(m-1)}\left[\sum_1^m\left\{(\bar\eta_1-\bar\eta_3)(\underline{u}_i-\underline{\bar u}_1)-(\bar\xi_1-\bar\xi_3)(\underline{v}_i-\underline{\bar v}_1)\right\}^2+\right.$$
$$+\sum_{m+1}^{2m}\left\{(\bar\eta_1-\bar\eta_3)(\underline{u}_i-\underline{\bar u}_2)-(\bar\xi_1-\bar\xi_3)(\underline{v}_i-\underline{\bar v}_2)\right\}^2+$$
$$\left.+\sum_{2m+1}^{3m}\left\{(\bar\eta_1-\bar\eta_3)(\underline{u}_i-\underline{\bar u}_3)-(\bar\xi_1-\bar\xi_3)(\underline{v}_i-\underline{\bar v}_3)\right\}^2\right].$$

Nu zijn de grootheden $(\bar\eta_1 - \bar\eta_3)\underline{u}_i - (\bar\xi_1 - \bar\xi_3)\underline{v}_i$ $(i = 1,\ldots,n)$ onderling onafhankelijk verdeeld, alle volgens dezelfde normale verdeling. Derhalve bezit de grootheid

$$\frac{\sum_1^m\left\{(\bar\eta_1-\bar\eta_3)\underline{u}_i-(\bar\xi_1-\bar\xi_3)\underline{v}_i-(\bar\eta_1-\bar\eta_3)\underline{\bar u}_1+(\bar\xi_1-\bar\xi_3)\underline{\bar v}_1\right\}^2}{\sigma^2\left\{(\eta_1-\eta_3)\underline{u}-(\xi_1-\xi_3)\underline{v}\right\}}$$

een χ^2-verdeling met (m-1) vrijheidsgraden en is ze onafhankelijk van $(\bar\eta_1 - \bar\eta_3)\underline{\bar u}_1 - (\bar\xi_1 - \bar\xi_3)\underline{\bar v}_1$ verdeeld. Hetzelfde geldt mutatis mutandis voor de overige twee termen van de uitdrukking voor $\underline{s}_{\underline{z}}^2$, terwijl deze drie grootheden ook onderling onafhankelijk verdeeld zijn. Hun som bezit dus na deling door $\sigma^2 . \left\{(\bar\eta_1 - \bar\eta_3)\underline{u} - (\bar\xi_1 - \bar\xi_3)\underline{v}\right\}$ een χ^2-verdeling met 3(m-1) vrijheidsgraden en is onafhankelijk van $\underline{z}$ verdeeld. Verder is:

$$\sigma_{\underline{z}}^2 = \sigma^2\left\{(\bar\eta_1-\bar\eta_3)\underline{x}-(\bar\xi_1-\bar\xi_3)\underline{y}\right\} =$$
$$= \sigma^2\left\{(\bar\eta_1-\bar\eta_3)(\underline{\bar x}_1-\underline{\bar x}_3)-(\bar\xi_1-\bar\xi_3)(\underline{\bar y}_1-\underline{\bar y}_3)\right\} =$$
$$= \sigma^2\left[\frac{1}{m}\sum_1^m\left\{(\bar\eta_1-\bar\eta_3)\underline{u}_i-(\bar\xi_1-\bar\xi_3)\underline{v}_i\right\}-\frac{1}{m}\sum_{2m+1}^{3m}\left\{(\bar\eta_1-\bar\eta_3)\underline{u}_i-(\bar\xi_1-\bar\xi_3)\underline{v}_i\right\}\right] =$$
$$= \frac{2}{m}\,\sigma^2\left\{(\bar\eta_1-\bar\eta_3)\underline{u}-(\bar\xi_1-\bar\xi_3)\underline{v}\right\},$$

zodat dus

$$\frac{3(m-1)\,\underline{s}_{\underline{z}}^2}{\sigma_{\underline{z}}^2}$$

onafhankelijk van $\underline{z}$ verdeeld is volgens een χ^2-verdeling met 3(m-1) vrijheidsgraden.

Het betrouwbaarheidsgebied voor α met onbetrouwbaarheid ε volgt dus uit:

$$(\bar x_1-\bar x_3)^2 - t_\varepsilon^2 a_{11} - 2\alpha\left\{(\bar x_1-\bar x_3)(\bar y_1-\bar y_3)-t_\varepsilon^2 a_{12}\right\}+\alpha^2\left\{(\bar y_1-\bar y_3)^2-t_\varepsilon^2 a_{22}\right\}\leq 0.$$

Of, in een vorm analoog aan formule (23) van Wald [5]:

$$(\bar{y}_1 - \bar{y}_3)^2 (a - \alpha)^2 \leqq t_\varepsilon^2 (a_{11} - 2\alpha a_{12} + \alpha^2 a_{22}) .$$

Het gebied is een begrensd interval (bevat de waarde oneindig niet) wanneer:

$$(\bar{y}_1 - \bar{y}_3)^2 - t_\varepsilon^2 a_{22} > 0 .$$

Litteratuur:

[1] E.C.Fieller, The biological standardization of insulin. Appendix. Suppl. J.Roy.Stat.Soc. 7 (1940), pp 1-64.

[2] E.C.Fieller, A fundamental formula in the statistics of biological assay and some applications. Quart. J.Phar,. 17 (1944) pp. 117-123.

[3] Prof. Dr D.van Dantzig, Capita Selecta der waarschijnlijkheidsrekening, collegedictaat, Amsterdam 1947, § 3, pp. 93-118.

[4] H.Cramér, Mathematical methods of statistics, Princeton, Princeton University Press, 1946.

[5] A.Wald, The fitting of straight lines if both variables are subject to error, The Annals of Math. Stat. 11 (1940), pp. 284-300.

[6] M.S.Bartlett, Fitting a straight line when both variables are subject to error, Biometrics 5 (1949), pp.207-212.

[7] J.O.Irwin, On the calculation of the error of biological assays, J.Hygiene, 43 (1943), pp. 121-128.

[8] C.W.Emmens, Principles of biological assay, Chapman & Hall Ltd, London 1948.

[9] J.O.Irwin, Statistical method applied to biological assays, Suppl. to the J.Roy.Stat.Soc. 4 (1937), pp. 1-12.

[10] A.M.Mood, Introduction to the theory of statistics, New York, Toronto, London, Mc. Graw-Hill Book Company Inc. 1950, First Ed.

[11] D.J.Finney, Probit Analysis, a statistical treatment of the sigmoïd response curve, Cambridge, University Press, 1947.

[12] Normalisatiecommissie 73, Een voorstel tot normalisatie van de symbolen in de 'statistica' en de 'biometrica', Statistica 1-2 (1950), pp. 80-85.

Aanvulling.

De methode van Fieller is onafhankelijk van deze ontwikkeld door PAULSON. De laatste besteedt bovendien enige aandacht aan verwante gevallen, waarbij de twee-dimensionale normaliteit niet is vervuld of waarbij de waarnemingen uit een eindige collectie afkomstig zijn (trekking zonder teruglegging). In dit laatste geval wordt onder meer gebruik gemaakt van de volgende uitdrukking voor de variantie van onze grootheid Z (zie 3.1):

$$\sigma_{\underline{z}}^2 = \frac{N-n}{N-1}\left(\eta^2\sigma_{11} - 2\eta\xi\sigma_{12} + \xi^2\sigma_{22}\right),$$

waarin N de uitgebreidheid van de collectie voorstelt en n het aantal waarnemingen.

E. Paulson, A note on the estimation of some mean values for a bivariate distribution. Ann. of Math.Stat., XII (1942), pp. 440 - 445.

1. Probleem en oplossing.[1]

Wij beschouwen twee normaal en onafhankelijk verdeelde stochastische grootheden $\underline{x}$ en $\underline{y}$, waarvan $\underline{x}$ een $N(\xi, \sigma_1^2)$ en $\underline{y}$ een $N(\eta, \sigma_2^2)$-verdeling bezit; $\underline{x}_1, \ldots, \underline{x}_n$ en $\underline{y}_1, \ldots, \underline{y}_m$ stellen onafhankelijke waarnemingen van $\underline{x}$ resp. $\underline{y}$ voor. Gegeven zij verder de verhouding

(1) $$k \overset{\text{def}}{=} \frac{\sigma_1^2}{\sigma_2^2}$$

waarin k dus een bekend getal is. Wij zullen in par. 2 een voorbeeld geven, waarin aan deze laatste voorwaarde op natuurlijke wijze voldaan is [2].

Het probleem is nu, op grond van de waarnemingen $\underline{x}_i$ en $\underline{y}_j$ ($i = 1, \ldots, n$; $j = 1, \ldots, m$) en de gegeven waarde van k een betrouwbaarheidsinterval voor

(2) $$\alpha_0 \overset{\text{def}}{=} \frac{\xi}{\eta}$$

te bepalen. Hiertoe maken wij gebruik van de methode van FIELLER, die in rapport S 90 besproken is. Dit kan geschieden, indien wij van de volgende functies gebruik maken (vgl. S 90 en par. 3 van dit rapport):

(3) $$\underline{X} \overset{\text{def}}{=} \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} \underline{x}_i \quad (= \underline{\bar{x}})$$

(4) $$\underline{Y} \overset{\text{def}}{=} \frac{1}{m} \sum_{j=1}^{m} \underline{y}_j \quad (= \underline{\bar{y}})$$

(5) $$\underline{a}_{11} \overset{\text{def}}{=} \frac{1}{n+m-2} \left\{ \sum_{i=1}^{n} (\underline{x}_i - \underline{\bar{x}})^2 + k \sum_{j=1}^{m} (\underline{y}_j - \underline{\bar{y}})^2 \right\}$$

(6) $$\underline{a}_{12} \overset{\text{def}}{=} 0$$

(7) $$\underline{a}_{22} \overset{\text{def}}{=} \frac{1}{n+m-2} \left\{ \frac{1}{k} \sum_{i=1}^{n} (\underline{x}_i - \underline{\bar{x}})^2 + \sum_{j=1}^{m} (\underline{y}_j - \underline{\bar{y}})^2 \right\}$$

Volgens de methode van FIELLER vormen nu al die waarden van α, die voldoen aan de ongelijkheid

---

1) Dit rapport is een vervolg op rapport S 90, "Een betrouwbaarheidsgebied voor het quotiënt van de verwachtingen van twee stochastische grootheden, die een simultane normale verdeling bezitten", door Mevr. G.Klerk-Grobben, M.C., Amsterdam 1952.

2) Voor het geval k onbekend is, is er voor het hier te stellen probleem nog geen oplossing voorhanden.

(8) $\quad (\bar{x}^2 - t_\varepsilon^2 a_{11}) - 2\alpha\bar{x}\bar{y} + \alpha^2(\bar{y}^2 - t_\varepsilon^2 a_{22}) \leq 0$

een betrouwbaarheidsinterval voor α_0 met onbetrouwbaarheid ε. Hierin stellen $\bar{x}$, $\bar{y}$, a_{11} en a_{22} de bij het desbetreffende experiment gevonden waarden van $\bar{\underline{x}}$, $\bar{\underline{y}}$, $\underline{a}_{11}$ en $\underline{a}_{22}$ voor en de critieke waarde van STUDENT's t met $n+m-2$ vrijheidsgraden, behorende bij de tweezijdige onbetrouwbaarheidsdrempel ε.

Alleen wanneer $\bar{y}^2 - t_\varepsilon^2 a_{22} > 0$ is het betrouwbaarheidsinterval eindig.

Het hier beschouwde probleem is iets algemener dan het in rapport S 90, par. 4.2 behandelde, waar in wezen het geval $n=m$ werd gegeven.

2. Voorbeeld.

Bij biologische ijkingen werkt men soms met het verschil van twee reacties van eenzelfde proefdier op twee praeparaten (één standaard en één onbekend praeparaat). Gewoonlijk neemt men aan, dat de mathematische verwachting van de reactie van het dier in een bepaald gebied lineair samenhangt met de logarithme van de toegediende dosis (vgl. S 90, par. 4.2). Geven wij deze reactie aan met $\underline{z}$ en de dosis met d, dan hebben wij dus

(9) $$\mathcal{E}\underline{z} = \eta \log d + \gamma$$

waarin $\mathcal{E}\underline{z}$ de verwachting van $\underline{z}$ voorstelt en η en γ onbekende constanten zijn. Voor het verschil $\underline{x}$ van twee reacties $\underline{z}_1$ en $\underline{z}_2$ op twee doses d_1 en d_2 hebben wij dus (daar $\mathcal{E}\underline{x} = \mathcal{E}\underline{z}_1 - \mathcal{E}\underline{z}_2$ is):

(10) $$\mathcal{E}\underline{x} = \eta \log \frac{d_1}{d_2}$$

zodat de mathematische verwachting van een dergelijk reactieverschil dus evenredig is met de logarithme van de dosisverhouding en met de onbekende η.

Verder neemt men dan aan dat $\underline{z}$ normaal verdeeld is met een (onbekende) spreiding σ, die in het beschouwde gebied, waar (9) geldt, onafhankelijk is van d, zodat, als d_1 en d_2 in dat gebied liggen, $\underline{x}$ de spreiding $\sigma\sqrt{2}$ bezit, onafhankelijk van d_1 en d_2.

Nemen wij nu voor d_1 de onbekende dosis P van het te ijken praeparaat en voor d_2 de bekende dosis S van de standaard en stellen wij

(11) $$\mathcal{E}\underline{x} = \xi$$

dan gaat (10) over in

(12) $$\mathcal{E} = \eta \log \frac{P}{S} \quad \text{of} \quad \log \frac{P}{S} = \frac{\mathcal{E}}{\eta}$$

Kunnen wij nu een betrouwbaarheidsgebied voor $\frac{\mathcal{E}}{\eta}$ bepalen, dan volgt hieruit een betrouwbaarheidsgebied voor P, daar S bekend is. Daartoe moeten wij, behalve een aantal waarnemingen van $\underline{x}$, ook schattingen van de noemer hebben. De waarnemingen van $\underline{x}$ kunnen wij verkrijgen door een aantal (n) dieren met dezelfde doses P en S te behandelen en de reactieverschillen bij ieder van deze dieren te bepalen ($\underline{x}_1, \dots, \underline{x}_n$). Schattingen van de noemer η kunnen wij nu b.v. verkrijgen uit voorafgaande ijkingen, waarbij bekende dosisverhoudingen zijn gebruikt [3]).

Laat bij ieder van een m-tal voorafgaande ijkingen een h-tal reactieverschillen

$$\underline{x}_\ell^{(j)} \quad (\ell = 1, \dots, h \,;\, j = 1, \dots m)$$

waargenomen zijn, bij een <u>bekende</u> dosisverhouding d_1/d_2 van praeparaat of standaard en zij

(13) $$\delta \overset{def}{=} \log \frac{d_1}{d_2}$$

de logarithme van deze bekende dosisverhouding, dan beschouwen wij de m grootheden

(14) $$\underline{y}_j \overset{def}{=} \frac{1}{h\,\delta} \sum_{\ell=1}^{h} \underline{x}_\ell^{(j)}$$

Dit zijn dus de gemiddelde reactieverschillen, die bij de m voorafgaande ijkingen zijn opgetreden bij de bekende dosisverhouding, waarvan δ de logarithme is, gedeeld door δ.

Nu geldt volgens (10):

(15) $$\mathcal{E}\, \underline{y}_j = \frac{\mathcal{E}\, \underline{x}_\ell^{(j)}}{\delta} = \frac{\eta\,\delta}{\delta} = \eta$$

en

(16) $$\sigma^2\{\underline{y}_j\} = \frac{\sigma^2\{\underline{x}_\ell^{(j)}\}}{h\,\delta^2} = \frac{2\,\sigma^2}{h\,\delta^2}$$

daar volgens het bovenstaande ieder reactieverschil de spreiding $\sigma\sqrt{2}$ bezit.

Met $\underline{x}_1, \dots, \underline{x}_n$ en $\underline{y}_1, \dots, \underline{y}_m$ als onafhankelijke waarnemin-

----

3) Bij vele ijkingen volstaat men met de resultaten van één proef, die dan met behulp van de in rapport S 90 beschreven methode, waarbij $\underline{x}$ en $\underline{y}$ niet onafhankelijk verdeeld zijn, behandeld kunnen worden. De hier voorgestelde methode heeft het voordeel, dat de proeven niet zo uitgebreid behoeven te zijn en dat nauwkeurigere uitkomsten verkregen kunnen worden, vooral bij routine-ijkingen. Variaties op het hier beschreven schema zijn mogelijk.

gen verkeren wij nu dus juist in het in par. 1 geschetste geval en de formules (1),...,(8) geven hier het volgende resultaat:

(17) $$k = h\delta^2$$

(18) $$\underline{a}_{11} = \frac{1}{n+m-2}\left\{\sum_{i=1}^{n}(\underline{x}_i - \underline{\bar{x}})^2 + h\delta^2\sum_{j=1}^{m}(\underline{y}_j - \underline{\bar{y}})^2\right\}$$

(19) $$\underline{a}_{22} = \frac{1}{n+m-2}\left\{\frac{1}{h\delta^2}\sum_{i=1}^{n}(\underline{x}_i - \underline{\bar{x}})^2 + \sum_{j=1}^{m}(\underline{y}_j - \underline{\bar{y}})^2\right\},$$

terwijl het gezochte betrouwbaarheidsinterval voor het quotiënt ξ/η uit (12) gevonden wordt uit (8) door de door (18) en (19) gegeven a_{11} en a_{22} daarin in te vullen.

Is $\bar{y}^2 - t_\varepsilon^2 a_{22} > 0$, dan vinden we een eindig interval (α_1, α_2), waarin α_1 en α_2 de wortels zijn van de vergelijking, die verkregen wordt door het linkerlid van (8) gelijk aan 0 te stellen.

Een betrouwbaarheidsinterval voor de onbekende dosis volgt nu eenvoudig met behulp van de betrekking (12): en wel als volgt

$$\alpha_1 \leq \log\frac{P}{S} \leq \alpha_2$$

$$10^{\alpha_1} \leq \frac{P}{S} \leq 10^{\alpha_2}$$

en

(20) $$S.10^{\alpha_1} \leq P \leq S.10^{\alpha_2}$$

Hierin stelt S de bekende dosis van de standaard voor.

3. Afleiding van de resultaten van par. 1.

Gegeven zijn de waarnemingen $\underline{x}_i$ ($i = 1,\dots, n$) en $\underline{y}_j$ ($j = 1,\dots,m$) van twee stochastische grootheden $\underline{x}$ en $\underline{y}$, onafhankelijk verdeeld volgens respectievelijk $N(\xi,\sigma_1^2)$ en $N(\eta,\sigma_2^2)$. Voorts is $k = \sigma_1^2/\sigma_2^2$ gegeven.

Men vraagt een betrouwbaarheidsinterval voor ξ/η te construeren.

Om de methode van FIELLER te kunnen toepassen, moeten wij vijf functies $\underline{X}$, $\underline{Y}$, $\underline{a}_{11}$, $\underline{a}_{12}$ en $\underline{a}_{22}$ van de waarnemingen $\underline{x}_1,\dots,\underline{x}_n$ en $\underline{y}_1,\dots,\underline{y}_m$ kiezen, die aan de volgende eisen voldoen:

1) $\underline{X}$ en $\underline{Y}$ bezitten een simultane normale verdeling met

(21) $$\mathcal{E}\underline{X} = \xi \quad , \quad \mathcal{E}\underline{Y} = \eta \quad ;$$

(de varianties en de covariantie van $\underline{X}$ en $\underline{Y}$ geven wij aan met σ_{11}, σ_{22} en σ_{12});

2) de grootheid

(22) $$\underline{Z} \overset{\text{def}}{=} \eta \underline{X} - \xi \underline{Y}$$

is onafhankelijk verdeeld van

(23) $$\underline{S}_{\underline{Z}} \overset{\text{def}}{=} \sqrt{\eta^2 \underline{a}_{11} - 2\eta\xi \underline{a}_{12} + \xi^2 \underline{a}_{22}} \quad ;$$

3) verder moet er een getal f zijn, zodanig dat de grootheid

(24) $$f \cdot \underline{S}_{\underline{Z}}^2 / \sigma_{\underline{Z}}^2$$

waarin

(25) $$\sigma_{\underline{Z}}^2 \overset{\text{def}}{=} \eta^2 \sigma_{11} - 2\eta\xi\sigma_{12} + \xi^2\sigma_{22}$$

een χ^2-verdeling met f vrijheidsgraden bezit.

Wij beginnen nu met voor $\underline{X}$ en $\underline{Y}$ de gemiddelde $\underline{\bar{x}}$ en $\underline{\bar{y}}$ te kiezen (zie (3) en (4)), zodat aan eis 1) voldaan is en wel met $\sigma_{12} = 0$, daar alle $\underline{x}_i$ en $\underline{y}_j$ onafhankelijk zijn.

Vervolgens kiezen wij $\underline{a}_{11}$, $\underline{a}_{12}$ en $\underline{a}_{22}$ door (24) gelijk te stellen aan een voor de hand liggende functie van de waarnemingen, die inderdaad een χ^2-verdeling bezit. Wij stellen nl.

(26) $$\frac{f \cdot \underline{S}_{\underline{Z}}^2}{\sigma_{\underline{Z}}^2} = \sum_{i=1}^{n} \left(\frac{\underline{x}_i - \underline{\bar{x}}}{\sigma_1} \right)^2 + \sum_{j=1}^{m} \left(\frac{\underline{y}_j - \underline{\bar{y}}}{\sigma_2} \right)^2$$

Daar het rechterlid een χ^2-verdeling met $n+m-2$ vrijheidsgraden bezit, moeten wij, om aan eis 3) te voldoen

(27) $$f = n + m - 2$$

nemen. Betrekking (26) bevat in het linkerlid de onbekende ξ en η, die in het rechterlid niet voorkomen. De betrekking moet echter voor iedere ξ en η gelden, terwijl uiteraard de functies $\underline{a}_{ij}$ de onbekende ξ en η niet mogen bevatten, zodat wij de coëfficiënten van ξ^2, η^2 en $\xi.\eta$ in (26) gelijk aan nul moeten stellen en dan de $\underline{a}_{11}$, $\underline{a}_{22}$ en $\underline{a}_{12}$ moeten oplossen. Dit geeft juist de betrekkingen (5), (6) en (7). Nu moet alleen eis 2) nog geverifieerd worden. Daar echter de beide sommen in het rechterlid van (26) onafhankelijk verdeeld zijn van $\underline{\bar{x}}$ en $\underline{\bar{y}}$ is ook aan deze eis voldaan. Hiermede is aangetoond, dat de in par. 1 gegeven toepassing van de methode van FIELLER bij de daar gegeven keuze der functies (3),...,(7) gerechtvaardigd is. Voor de overige theorie verwijzen wij naar rapport S 90.